

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開  
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-226877

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 401/12  
 A 61 K 31/445  
 31/47  
 31/505

識別記号

ABU

厅内整理番号

7431-4C  
 6664-4C  
 6664-4C  
 6664-4C

⑨公開 昭和60年(1985)11月12日

⑩審査請求 未請求 発明の数 3 (全10頁)

⑪発明の名称 ピペリジン誘導体

⑫特 願 昭60-4376

⑬出 願 昭60(1985)1月14日

優先権主張

⑭1984年1月16日⑮イギリス(GB)⑯8401092

⑪発明者 植田 育男 豊中市上野東2-11-95

⑪発明者 塩川 洋一 茨木市穂積台9-814

⑪発明者 谷 口 清 大阪市大淀区長柄東3-2-3-1006

⑪発明者 桂 洋介 豊中市上野西3-9-19

⑪出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

⑪代理人 弁理士 青木 高

最終頁に続く

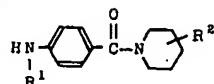
明細書

1. 発明の名称

ピペリジン誘導体

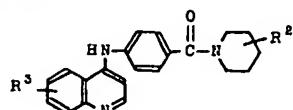
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R<sup>1</sup>は式R<sup>3</sup> (式中、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する)で示される基、式R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は前と同じ意味)で示される基またはピリジル基、R<sup>2</sup>はハロゲンを有していてもよいアロイル基をそれぞれ意味する)で示されるピペリジン誘導体およびその塩類。

(2) 一般式



(式中、R<sup>2</sup>はハロゲンを有していてもよいアロイル基、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する)

で示される特許請求の範囲第1項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

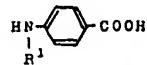
(3) ピペリジン誘導体が、4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

(4) ピペリジン誘導体が、4-ベンゾイル-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

(5) ピペリジン誘導体が、4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

(6) ピペリジン誘導体が、1-(4-(1,7-クロロ-4-キノリル)アミノ)ベンゾイル]-4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジンである特許請求の範囲第2項記載のピペリジン誘導体およびその塩類。

(7)(a) 一般式



(式中、R<sup>1</sup>は式R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する)で示される基、式R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は前と同じ意味)で示される基またはピリジル基を意味する)で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類。

一般式

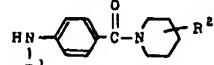


(式中、R<sup>2</sup>はハロゲンを有していてもよいアロイル基を意味する)で示される化合物またはそのピペリジン類の

作用させて一般式  
  
 (式中、R<sup>1</sup>は前と同じ意味)で示されるピペリジン誘導体またはその塩類を得ること  
 1位における反応性誘導体またはその塩類を

作用させて

一般式



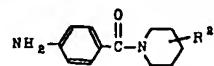
(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前と同じ意味)で示されるピペリジン誘導体またはその塩類を得るか。

(b) 一般式



(式中、R<sup>1</sup>は前と同じ意味、Xは酸残基を意味する)

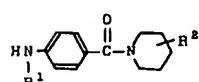
で示される化合物またはその塩類に一般式



(式中、R<sup>2</sup>は前と同じ意味)

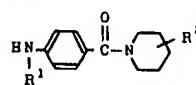
で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする

一般式



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前と同じ意味)で示されるピペリジン誘導体またはその塩類の製造法。

(8) 一般式



(式中、R<sup>1</sup>は式R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する)で示される基、式R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は前と同じ意味)で示される基またはピリジル基、R<sup>2</sup>はハロゲンを有していてもよいアロイル基をそれぞれ意味する)で示される化合物またはその塩類の1種または2種以上を含有する医薬組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 発明の目的

#### 産業上の利用分野

この発明は新規なピペリジン誘導体に関するものである。さらに詳細には、この発明は優れた血圧降下作用を有する新規なピペリジン誘導体およびその塩類、それらの製造法およびそれらを含有する医薬組成物に関するものである。

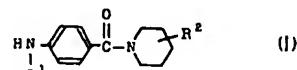
#### 従来の技術および発明が解決しようとする問題点

これまで、血圧降下作用を有する化合物は知られているが、それらの化合物は、血圧降下作用の強さと持続性、副作用、安定性等の点で必ずしも満足されるものではなく、血圧降下作用を有する新規化合物の創成が望まれていた。

#### 発明の構成

#### 問題点を解決するための手段

この発明の新規なピペリジン誘導体は次の一般式で示される。

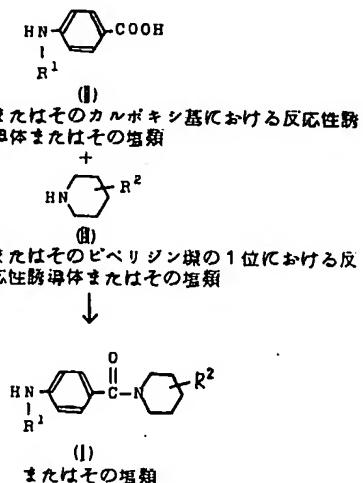


(式中、R<sup>1</sup>は式R<sup>3</sup>(式中、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシまたはトリハロメチルを意味する)で示される基、式R<sup>3</sup>(式中、

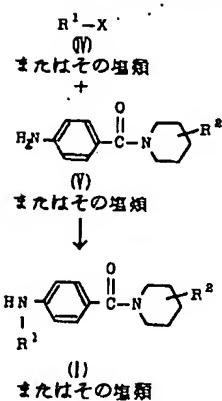
$R^3$  は前と同じ意味で示される基またはビリジル基、 $R^2$  はハロゲンを有していてもよいアロイル基をそれぞれ意味する]

ビペリジン誘導体(I)およびその塩類は、例えば下記の製造法により製造することができる。

#### 製造法1



#### 製造法2



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前と同じ意味、 $X$  は酸残基を意味する)

次に、この明細書における種々の用語の定義について、以下に詳細に説明する。

“低級”とは炭素数1～6個を意味する。

“ハロゲン”は弗素、塩素、臭素および沃素を含む。

“低級アルコキシ”としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、セーブトキシ、ベンチルオキ

シ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

“トリハロメチル”としては、例えばトリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル等が挙げられる。

“アロイル”としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等が挙げられる。

“酸残基”としては、例えば塩素、臭素、沃素等のハロゲンが挙げられる。

ビペリジン化合物(I)の塩類としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、鉛酸塩、ヨードルエンスルホン酸塩等の無機または有機酸との酸付加塩およびメチルヨードイド、メチルクロリドの如きアルキルハライド等との第四級塩が挙げられる。ここで、第四級塩としては、例えば  $R^1$  として式  $R^3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}^+R^4\text{X}^-$  (式中、 $R^4$  は低級アルキ

ル基、 $X$  は酸残基をそれぞれ意味する)で示される基を有するビペリジン化合物(I)のような第四級キノリニウム塩が挙げられ、ここで  $R^4$  における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セーブチル、ベンチル、ヘキシル等が挙げられる。

原料化合物(I)の塩類としては、前で例示したような酸付加塩および、例えばナトリウム塩、カリウム塩、トリエチルアミン塩等の無機または有機塩基との塩類が挙げられる。

原料化合物(IV)、(V)および(IV)の塩類としては、前で例示したような酸付加塩が挙げられる。

次に、ビペリジン誘導体(I)およびその塩類の製造法について以下に詳細に説明する。

#### 製造法1

ビペリジン誘導体(I)およびその塩類は、化合物(I)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩類に、化合物(IV)またはそのビペリジン環の1位における反応性誘導体またはその塩類を作用させることにより製造される。

原料化合物(I)は新規化合物および公知化合物を含み、例えば4-((7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ)安息香酸の塩酸塩およびその製法は、特許公開昭第50-18479号

公報に記載されており、原料化合物(1)のその他の化合物もこれと同様な方法で製造される。

原料化合物(1)も新規化合物および公知化合物を含み、例えば4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジンおよびその製法は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー第13巻第1頁(1970年)に記載されており、原料化合物(1)のその他の化合物もこれと同様な方法で製造される。

化合物(1)のカルボキシ基における反応性導体としては、例えば酸クロライド、酸プロマイド等の酸ハライド、酸無水物、酸アシド、活性アミド、例えばスクシンイミドエステル等の活性エステル等が挙げられる。

化合物(1)のビペリジン環の1位における反応性導体としては、化合物(1)と例えばビス(トリメチルシリル)アセトアミド、トリメチルシリルアセトアミド等のシリル化合物との反応により形成されるシリル導体等が挙げられる。

この反応は通常、有機塩基または無機塩基の存

在下で行なうのが好ましく、そのような塩基の例としては例えばアルカリ金属(例えば、ナトリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム等)、水酸化アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等)、炭酸アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム等)、炭酸水素アルカリまたはアルカリ土類金属(例えば、炭酸水素ナトリウム等)、アルカリまたはアルカリ土類金属アルコラート(例えば、ナトリウムエチラート、リチウムメチラート、マグネシウムメチラート等)、トリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン等)、ビリジン、ビシクロジアザ化合物(例えば、1,5-ジアザビシクロ[3.4.0]ノネン-5、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセノ-5等)等が挙げられる。そのような塩基のうち、液体のものは反応溶媒を兼ねて使用することもできる。

この反応において、化合物(1)が遊離酸として使用される場合には、総合剤の存在下に行なうのが好

ましく、そのような総合剤の例としては、例えば、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-シクロヘキシル-N-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N,N-ジエチルカルボジイミド、N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテノ-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテノ-N-シクロヘキシルイミン、アルコキシアセテレン、1-アルコキシ-1-クロロエテレン、亜りん酸トリアルキル、ポリりん酸エチル、ポリりん酸イソプロピル、オキシ塩化りん、三塩化りん、チオニルクロライド、オキサリルクロライド、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサソリウム塩、2-エチル-5-(3-スルホフェニル)イソオキサソリウムヒドロオキサイド、(クロロメチレン)ジメタルアンモニウムクロリド、

2,2,4,4,6,6-ヘキサクロロ-1,3,5,2,4,6-トリアザトリホスホリン、1-ベンゼンジンスルホニルオキシ-6-クロロ-1-ヒベンゾトリアミド等)活性エステル(例えば、メチルチオエステル、フェニルチオエステル、ヨーニトロフェニルチオエステル、ヨークレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジルエステル、ビペリジルエステル、8-キノリルチオエステル、およびN,N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1R)-1-ビリドン、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシタルイミドまたは1-ヒドロキシ-6-クロロベンゾトリアゾールとのエステル等)が挙げられる。

この反応は水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ビリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジンまたはそれらの混液等のこの反応に悪影響を与えた

い溶媒中で通常行なわれる。

反応温度は特に限定されるものではなく、冷却下ないし加熱下に行なえばよい。

#### 製造法2

ビペリジン(I)またはその塩類は化合物(V)またはその塩類に化合物(VI)またはその塩類を作用させることにより製造される。

原料化合物(VI)は新規化合物であり、例えばいくつかの化合物は下記実施例で詳述するような方法で製造することができ、その他の化合物もこれらと同様な方法で製造することができる。

この反応は、例えばメタノール、エタノール、プロパンオール、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジンまたはこれらの混液等のこの反応に適影響を与えない溶媒中で通常行なわれる。

反応温度は特に限定されるものではなく、冷却

下ないし加熱下に行なえばよい。

上記製造法1～2で得られる目的物質(I)は反応液から常法により単離精製され、所望の塩に導くことができる。

この発明のビペリジン誘導体(I)は血圧降下作用を有し、血圧降下剤として有用であり、それを遊離塩基のまま、または医薬として許容され得るその塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、ヨートルエンスルホン酸塩等の酸付加塩)の形態で患者に投与することができる。

目的化合物(I)または医薬として許容されるその塩は通常人を含む哺乳動物に、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉剤、トローチ、シロップ、エアゾル、吸入剤、溶液、注射液、懸濁液、エマルジョン、坐剤、軟膏等のような慣用の医薬組成物の形で投与することができる。

この発明の医薬組成物は例えば熊胆、でん粉、マンニット、ソルビット、乳糖、アドウ糖、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルビロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、でん粉等の結合剤、例えばでん粉、カルボキシメチセルロース、カルボキシメチセルロースのカルシウム塩、ヒドロキシプロピルでん粉、でん粉グリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウム等の崩解剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、オレンジ末等の芳香剤、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチセルロース、ポリビニルビロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、分散剤、例えば水等の水性希釈剤例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリン等のベース・ワックスのような医薬用として常用される種々の有機または無機担体を含んでいてもよい。

目的化合物(I)の投与量は患者の体重および/または年齢および/またはアレルギー性疾患の段階およびさらには投与経路の種類のよう種々の要因によって変化する。一般的には有効投与量は、人に対して0.1～1.0mg/kg/日の範囲内から適宜選択される。

次に、この発明を実施例IVより説明する。

#### 実施例1

(1) 4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]安息香酸クロリドの塩酸塩(0.75g)を、4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(0.40g)、トリエチルアミン(0.59g)、テトラヒドロフラン(23ml)および塩化メチレン(11.5ml)からなる混合物に室温で攪拌下加える。反応液を同温で2時間攪拌した後、減圧濃縮し、次いでエーテルおよび水で希釈する。生じた沈でんを沪取り、水、エーテルおよびメタノールで順次洗浄し、乾燥して、淡黄色粉末状の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[(4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-

## キノリル]アミノ]ベンゾイル]ビペリジン

(0.70g)を得る。

mp 224-29°C

IR(Nujol):3250,1675,1610,1595,1575cm<sup>-1</sup>NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ):1.9-2.6(4H, m), 3.4  
-4.4(4H, m), 4.85(1H, m), 7.1  
-8.85(13H, m), 9.45(1H, bs)(2) 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-  
-(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリ  
ル]アミノ]ベンゾイル]ビペリジン(1.15g)  
のメタノール懸濁液を塩化水素のエタノール溶  
液で処理して、4-(4-フルオロベンゾイル)-  
1-[4-(7-(トリフルオロメチル)-4-  
-キノリル]アミノ]ベンゾイル]ビペリジンの  
塩酸塩(1.20g)を得る。これをエタノールよ  
り再結晶して同一物質の黄色粉末(0.80g)を  
得る。

mp 268-271°C

IR(Nujol):3420,3170,2660,1675,1615,  
1595cm<sup>-1</sup>NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ):1.85-2.9(4H, m),  
3.35-5.15(5H, m), 7.1-8.9(13H,  
m)

## 実施例2

(1) 4-[7-(トリフルオロメチル)-4-  
キノリル]アミノ]安息香酸クロリドの塩酸塩  
(1.37g)を4-ベンゾイルビペリジンの塩酸  
塩(0.80g)、トリエチルアミン(1.79g)  
および塩化メチレン(4.2ml)からなる混合物に  
室温で搅拌しながら、徐々に加える。反応液を同  
温で2時間搅拌する。生じた沈殿を沪取し、塩化  
メチレンで洗净し、乾燥して無色粉末状の4-ベ  
ンゾイル-1-[4-(7-(トリフルオロメ  
チル)-4-キノリル]アミノ]ベンゾイル]ビ  
ペリジン(1.40g)を得る。

mp 220-223°C

IR(Nujol):3290,1675,1610,1600,1580cm<sup>-1</sup>  
NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ):1.8-2.6(4H, m), 3.35  
-4.5(4H, m), 4.5-5.3(1H, m),  
7.15-8.9(14H, m), 9.46(1H, bs)(2) 4-ベンゾイル-1-[4-(7-(トリ  
フルオロメチル)-4-キノリル]アミノ]ベン  
ゾイル]ビペリジン(1.20g)を塩化メチレン  
とメタノールの混液に懸濁し、塩化水素のエタノ  
ール溶液で処理して、4-ベンゾイル-1-[4-  
-(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル]  
アミノ]ベンゾイル]ビペリジンの塩酸塩を得る。  
これを酢酸エチル、エタノールおよびメタノール  
の混液より再結晶して同一物質の淡黄色粉末(0.9  
g)を得る。

mp 187-191°C

IR(Nujol):3410,3190,3130,3040,2620  
(broad),1680,1615,1600,1590cm<sup>-1</sup>  
NMR(CF<sub>3</sub>COOH, δ):1.8-2.8(4H, m), 3.4  
-5.15(5H, m), 7.15-8.9(14H,  
m), 9.53(1H, bs)

アミノ]ベンゾイル]ビペリジンの塩酸塩。

mp 238-243°C(ジイソプロピルエーテル、  
イソプロパノール及び水の混合溶媒から再結晶)

## 実施例4

(1) 4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン  
の塩酸塩(4.0g)、トリエチルアミン(4.98  
g)および塩化メチレン(11.0ml)からなる混  
合物に、4-ニトロ安息香酸クロリド(3.08g)  
を、室温で、搅拌下徐々に加える。反応液を同温  
で1時間搅拌した後、1N塩酸、飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順  
次洗净し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮  
する。残渣を、アセトンとメタノールとの混合溶  
媒から再結晶し、無色結晶の4-(4-フルオロ  
ベンゾイル)-1-(4-ニトロベンゾイル)ビ  
ペリジン(5.0g)を得る。

mp 168.5-170°C

(2) 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-  
-ニトロベンゾイル)ビペリジン(4.75g)を  
鉄粉(4.75g)、塩化アンモニウム(0.57g)、

## 実施例3

実施例2と同様にして次の化合物を得る。

4-(4-クロロベンゾイル)-1-[4-  
-(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)]

水(28.5ml)、エタノール(38ml)およびメチルセロソルブ(76ml)からなる混合物に、攪拌還流下徐々に加える。反応液を30分間攪拌還流し、沪過する。沪液を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、塩化メチレンで2度抽出する。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をエタノールより再結晶し、淡黄色結晶の1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(3.6g)を得る。

mp 182-184°C

(3) 4,7-ジクロロキノリン(0.44g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(0.40g)およびエタノール(8ml)からなる混合物を3.5時間攪拌還流する。生じた粉末を沪取し、エタノールで洗浄し、黄色粉末の1-[4-(4-フルオロキノリルアミノ)ベンゾイル]-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジンの塩酸塩(0.55g)

を得る。

mp 281-286°C

#### 実施例5

実施例4と同様にして次の化合物を得る。

1-[4-(4-キノリルアミノ)ベンゾイル]-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジンの塩酸塩。

mp 177-182°C(水から再結晶)

#### 実施例6

(1) 4-ニトロ安息香酸クロリド(4.36g)を、3-ビペリジンカルボン酸(3.0g)、トリエチルアミン(7.04g)、炭酸水素ナトリウム(7.80g)、塩化メチレン(74ml)および水(60ml)からなる混合物に、冰冷攪拌下、徐々に加える。反応液を、冰冷下にて3時間、次いで室温にて16時間攪拌する。水層を分離し、塩化メチレン層を減圧濃縮する。残渣を、炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し、エーテル洗浄する。水層を合し、濃塩酸で酸性にし、塩化メチレンで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減

圧濃縮する。残渣を酢酸エチルエステルで洗浄し、無色粉末の1-(4-ニトロベンゾイル)-3-ビペリジンカルボン酸(1.07g)を得る。

mp 175.5-178°C

(2) 1-(4-ニトロベンゾイル)-3-ビペリジンカルボン酸(1.0g)と塩化チオニル(7.1ml)とからなる混合物を、室温で21時間攪拌し、減圧濃縮乾固する。固状残渣を石油エーテルで洗浄し、無色粉末の1-(4-ニトロベンゾイル)-3-ビペリジンカルボン酸クロリド(1.03g)を得る。

mp 143°C(分解)

(3) フルオロベンゼン(2.1ml)と塩化アルミニウム(0.84g)とからなる混合物に、1-(4-ニトロベンゾイル)-3-ビペリジンカルボン酸クロリド(0.98g)を、室温で徐々に加える。反応液を、2時間攪拌還流後、フルオロベンゼン(1.0ml)と塩化アルミニウム(0.22g)とを追加する。反応液をさらに、1.5時間攪拌還流後、冷却し、氷水を加える。塩化メチレンで3度抽出

し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮乾固する。粉末状残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色粉末の3-(4-フルオロベンゾイル)-1-(4-ニトロベンゾイル)ビペリジン(1.04g)を得る。

mp 134.5-139°C

(4) 実施例4(2)と同様にして、次の化合物を得る。

1-(4-アミノベンゾイル)-3-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン

IR(Film): 3460, 3360, 3240, 1680, 1600 cm<sup>-1</sup>  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.5-2.15(4H, m),  
2.8-4.45(5H, m), 5.50(2H, s),  
6.59(2H, d, J=8Hz), 7.1-7.5  
(4H, m), 7.9-8.15(2H, m)

(5) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン(0.32g)、1-(4-アミノベンゾイル)-3-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(0.45g)およびエタノール(8ml)からなる混合物を1.5時間攪拌還流し、次いで減圧濃縮

する。残渣を、エタノール(3ml)に懸濁し、攪拌する。不溶粉末を汎取し、黄色粉末の3-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ビペリジンの塩酸塩(0.40g)を得る。

mp 230-235°C

実施例7

実施例6(5)と同様にして、次の化合物を得る。

4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-メトキシ-4-キノリル)アミノ]ベンゾイル]ビペリジンの塩酸塩。

mp 222-227°C (イソプロパノールおよびエタノールの混合溶媒から再結晶)

実施例8

4-クロロビペリジンの塩酸塩(0.45g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(0.98g)および酢酸(5.9ml)からなる混合物を3.5時間、攪拌還流し、減圧濃縮する。残渣に5%水酸化カリウム

水溶液を加え、塩化メチレンで2度抽出する。抽出液を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンとメタノールとからなる混合溶媒(9:1)で溶出し、油状物を得る。この油状物を、塩化水素のメタノール溶液で処理することにより、相当する塩酸塩にかえ、酢酸エチルで洗浄し、淡黄色粉末の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-(4-ビペリジルアミノ)ベンゾイル]ビペリジンの塩酸塩(0.55g)を得る。

mp 227-230°C

実施例9

(1) 4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン(4.0g)とヨウ化メチル(13ml)とかなる混合物を、3.5時間、還流攪拌する。生じた粉末を汎取し、エタノールより再結晶し、黄色針状晶の4-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリニウムヨーダイド(0.80g)を得る。

mp 194°C (分解)

(2) 4-クロロ-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリニウムヨーダイド(1.10g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(0.96g)、トリエチルアミン(0.68g)およびエタノール(27.5ml)からなる混合物を、2.5時間攪拌還流する。生じた粉末を汎取して、黄色粉末の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-4(1H)-キノリリデンアミノ)ベンゾイル]ビペリジン(1.30g)を得る。

mp 226-230°C

(3) 4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-4(1H)-キノリリデンアミノ)ベンゾイル]ビペリジン(0.65g)の塩化メチレン溶液を、塩化水素のエーテル溶液で処理し、次いでイソプロパノールとエタノールとの混合溶媒より再結晶して、淡黄色粉末の4-[(4-[(4-[(1-メチル-7-(トリフルオロメチル)-4(1H)-キノリリデンアミノ)ベンゾイル]ビペリジン)カーボニル]フェニル)アミノ]-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリニウムクロリド(0.50g)を得る。

ルオロベンゾイル]ビペリジノ]カルボニル]フェニル)アミノ]-1-メチル-7-(トリフルオロメチル)キノリニウムクロリド(0.50g)を得る。

mp 183.5-185°C

実施例10

4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン(0.32g)、1-(4-アミノベンゾイル)-4-(4-フルオロベンゾイル)ビペリジン(0.45g)およびエタノール(10ml)からなる混合物を50分間60°Cで攪拌する。生じた粉末を汎取し、エタノールで洗浄して、黄色粉末の4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キナゾリニル)アミノ]ベンゾイル]ビペリジンの塩酸塩(0.50g)を得る。

mp 233-236.5°C

実施例11

4-(4-フルオロベンゾイル)-1-[4-[(7-(トリフルオロメチル)-4-キノリル)アミノ]

ベンゾイルコピペリジンの塩酸塩 500g

でん粉 1487

ステアリン酸マグネシウム 13

上記の成分を常法により混合し、硬質ゼラチンカプセルに充てんして、活性成分50mgを含むカプセル剤を10,000個製造する。

発明の効果

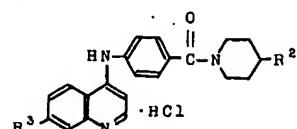
この発明のピペリジン誘導体は優れた血压降低作用を有するが、これについて以下の試験例により詳細に説明する。

試験例

## (I) 試験化合物

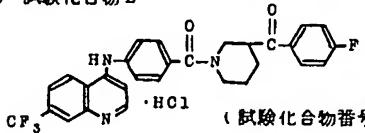
## (II) 試験化合物 A

一般式



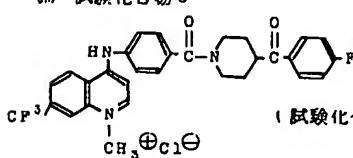
試験化合物番号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1		-CF <sub>3</sub>
2		-CF <sub>3</sub>
3		-CF <sub>3</sub>
4		-Cl
5		-H

## (III) 試験化合物 B



(試験化合物番号 6)

## (IV) 試験化合物 C



(試験化合物番号 7)

## (2) 試験方法

左脛膜を摘出した5週令の雄性ウイスター<sup>ラット</sup>にデオキシコルチコステロンアセテート(DOCA)のピーナツオイル懸濁液(30mg/ml)を1週間に2回皮下投与(投与量: 0.1ml/100g)する。DOCA投与開始と同時に飲料水の代わりに1%食塩水を与える。5~7週間後、平均血圧が150~200mmHgになった動物を選び、試験化合物0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、経口投与(投与量: 5mg/kg)した。血压は大腿動脈に挿入したカニューレを血压用トランスデューサーに連結し電気的に平均血压を測定する。試験化合物投与後の平均血压の最大降下率を下記表に示す。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人弁理士 齊木 高志(青木高志)

試験化合物番号	投与量	血压降下率%
1	10mg/kg	39
2	〃	35
3	〃	41
4	〃	40
5	〃	40
6	〃	44
7	〃	34

## 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	庁内整理番号
//(C 07 D 401/12 211:00 213:00)		7431-4C 7138-4C 7138-4C
(C 07 D 401/12 211:00 215:00)		7431-4C 7138-4C 8413-4C
(C 07 D 401/12 211:00 239:00)		7431-4C 7138-4C 7166-4C